



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2012

Effekt von Paracetamol auf den Blutdruck bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit

Sudano, I ; Roas, S ; Flammer, A J ; Noll, G ; Ruschitzka, F

Abstract: Analgetika sind die am häufigsten verschriebenen Medikamente. Neben ihrer analgetischen Wirksamkeit sind diese Arzneimittel mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert, das nicht zuletzt auch auf eine durch die Wirksubstanzen selbst bedingte Erhöhung des Blutdrucks zurückzuführen ist. Epidemiologische und klinische Studien zeigten bereits, dass viele nicht-selektive nicht-steroidale-Antirheumatika und selektive Cyclooxygenase-2-Hemmer mit einer Erhöhung des Blutdrucks und einem erhöhten kardiovaskulären Ereignis einhergehen. Leider fehlten bislang Ergebnisse von prospektiven, randomisierten klinischen Studien mit klinisch relevanten Endpunkten, insbesondere bezüglich des möglichen Zusammenhangs zwischen kardiovaskulären Ereignissen und Analgetika zu eruieren. Dieses Review soll einen kurzen Überblick über klinische Daten bezüglich der Wirkung des Analgetikums Paracetamol auf den Blutdruck und die klinische Bedeutung verschaffen. = Analgesic drugs, non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol (acetaminophen) in particular, belong to the most widely prescribed therapeutic agents. Beside their efficacy in pain relief, these drugs were recently linked to increased cardiovascular risk. Indeed, epidemiological and clinical studies showed that non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs, as well as selective cyclooxygenase-2 inhibitors both may increase blood pressure and cardiovascular events. However, the effect of paracetamol (acetaminophen) on blood pressure and cardiovascular health should not be neglected, too. Unfortunately, long-term randomized controlled trials appropriately powered to evaluate cardiovascular outcomes are lacking. This review summarizes the available data about the effect of paracetamol in particular, on blood pressure and other cardiovascular outcomes.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a000963>

Other titles: Effect of Paracetamol (Acetaminophen) on Blood Pressure in Patients with Coronary Heart Disease

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-63966>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Sudano, I; Roas, S; Flammer, A J; Noll, G; Ruschitzka, F (2012). Effekt von Paracetamol auf den Blutdruck bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. *Praxis*, 101(12):775-779.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a000963>

Effekt von Paracetamol auf den Blutdruck bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit

Isabella Sudano¹, MD; Susanne Roas¹, MD; Andreas J Flammer^{1,2}

Georg Noll^{1,3}, MD and Frank Ruschitzka^{1,3}, MD

¹Cardiovascular Center, Cardiology, University Hospital of Zürich, Zürich, Switzerland; ²Division of Cardiovascular Diseases, Department of Internal Medicine, Mayo Clinic and College of Medicine, Rochester MN, USA; ³Center for Integrative Human Physiology, University of Zurich, Zurich, Switzerland

Address for Correspondence:

PD Dr. med. Isabella Sudano, PhD

HerzKreislaufzentrum Kardiologie

Universitätsspital Zurich

Rämistrasse 100

CH-8091 Zurich, Switzerland

E-mail: isabella.sudano@usz.ch

Phone: +41-44-255 58 41

Fax: +41-44-255 48 59

Im Artikel verwendete Abkürzungen

NSAR Nichtsteroidales-Antirheumatikum

COX: Cyclooxygenase

Effect of Paracetamol (Acetaminophen) on Blood Pressure in Patients with Coronary Heart Disease

Summary

Analgesic drugs, non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol (acetaminophen) in particular, belong to the most widely prescribed therapeutic agents.

Beside their efficacy in pain relief, these drugs were recently linked to increased cardiovascular risk. Indeed, epidemiological and clinical studies showed that non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs, as well as selective cyclooxygenase-2 inhibitors both may increase blood pressure and cardiovascular events. However, the effect of paracetamol (acetaminophen) on blood pressure and cardiovascular health should not be neglected, too.

Unfortunately, long-term randomized controlled trials appropriately powered to evaluate cardiovascular outcomes are lacking. This review summarizes the available data about the effect of paracetamol in particular, on blood pressure and other cardiovascular outcomes.

Effekt von Paracetamol auf den Blutdruck bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit

Zusammenfassung

Analgetika sind die am häufigsten verschriebenen Medikamente.

Neben ihrer analgetischen Wirksamkeit sind diese Arzneimittel mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert, welches nicht zuletzt auch auf eine durch die Wirksubstanzen selbst bedingte Erhöhung des Blutdruckes zurückzuführen ist.

Epidemiologische und klinische Studien zeigten bereits, dass viele nicht-selektive nicht-steroidale-Antirheumatika und selektive Cyclooxygenase-2-Hemmer mit einer Erhöhung des Blutdrucks und einem erhöhten kardiovaskulären Ereignis einhergehen.

Leider fehlen bislang Ergebnisse von prospektiven, randomisierten klinischen Studien mit klinisch relevanten Endpunkten, insbesondere bezüglich des möglichen Zusammenhangs zwischen kardiovaskulären Ereignissen und Analgetika zu eruieren. Dieses Review soll einen kurzen Überblick auf klinische Daten bezüglich der Wirkung des Analgetikums Paracetamol auf den Blutdruck und die klinische Bedeutung verschaffen.

Schlüsselwörter

Paracetamol; Bluthochdruck; 24 Stunden ambulante Blutdruckmessung; koronare Herzkrankheit.

Einleitung

Analgetische und anti-inflammatorische Medikamente zählen zu den häufigsten eingenommenen Arzneimitteln weltweit. Diese Medikamente tragen beim Patienten zweifelsfrei zur Verbesserung der Lebensqualität bei; eine jedoch nicht zu vernachlässigende Tatsache stellt jedoch das Nebenwirkungsprofil dieser Wirkstoffklassen dar, da durch diese als Nebenwirkung beispielsweise Beschwerden im Magen-Darm-Trakt oder im Herz-Kreislaufsystem verursacht werden können.

Einige epidemiologische und klinische Studien haben bereits den Effekt von analgetischen Medikamenten auf das kardiovaskuläre System untersucht und konnten aufzeigen, dass eine langzeitige Einnahme von nicht-selektiven nicht-steroidalen Antirheumatika (NSARs) und Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Hemmer mit einem erhöhten Risiko für Myokardinfarkt und koronarer Herzkrankheit assoziiert ist.[1-3]

Die arterielle Hypertonie stellt den wichtigsten Risikofaktor für Schlaganfall und einen wichtigen Risikofaktor in Bezug auf ischämische Herzerkrankungen und Herzinsuffizienz dar.[4] Viele klinische Studien konnten zeigen, dass eine Reduktion des Blutdrucks durch Veränderungen der Lebensgewohnheiten[5] oder mithilfe einer pharmakologischen Therapie[6] eine Risikoreduktion für kardiovaskuläre Herzerkrankungen erzielt werden kann.

Jedoch sollte an dieser Stelle angemerkt werden, dass selbst unter optimierter medikamentöser Therapie bei einem grossen Prozentsatz der Patienten mit einer arteriellen Hypertonie die empfohlenen Zielwerte für den Blutdruck nicht erreicht werden können.[7, 8]

Der chronische Konsum von NSARs oder COX-2-Hemmer kann die Wirksamkeit von Antihypertensiva reduzieren[9, 10], weshalb diese als wichtige Ursache für eine Therapie-resistente Hypertonie berücksichtigt werden muss[8].

Aufgrund der aktuellen Datenlage wird in den aktuellen Leitlinien Vorsicht gegenüber der Einnahme von NSARs und COX-2-Inhibitoren bei Patienten mit

hohem kardiovaskulärem Risiko oder bestätigter koronarer Herzkrankheit geboten.[11] In den aktuellen Leitlinien wird bei diesen Patienten zur Analgesie Paracetamol als erste Wahl empfohlen. [11]

Das Ziel dieses kurzen Reviews sollte sein, mittels der bislang verfügbaren Daten in Bezug auf den Effekt von Paracetamol gegenüber dem Blutdruckverhalten und der daraus resultierenden klinischen Bedeutung eine Übersicht zusammenzustellen.

Paracetamol

Paracetamol ist ein Prodrug und Acetanilid-Derivat, welches als Analgetikum und Antipyretikum seit 1893 seine Anwendung findet. Im Gegensatz zu NSARs zählt Paracetamol zur Arzneimittelgruppe der nichtsauren antipyretischen Analgetika.

Der Wirkungsmechanismus von Paracetamol ist immer noch nicht gänzlich geklärt. Jedoch gibt es viele Hinweise dafür, dass es vor allem zentral und nur in einem gewissen Anteil peripher wirkt. Die analgetische Wirkung beruht zum einen auf einer Prostaglandin-Synthese-Hemmung (COX-Inhibition). Da Paracetamol zu den nichtsauren Analgetika zählt, kann es sich nicht im sauren Entzündungsgewebe anreichern und zählt folglich nicht zu den klassischen antiphlogistisch wirkenden Analgetika.

Zudem gibt es Hinweise darauf, dass die nichtsauren antipyretischen Analgetika auf spinaler und vermutlich auch zentraler Ebene nozizeptive Afferenzen filtern.[12] Dies könnte ihre analgetische Wirkung zu einem bestimmten Anteil erklären. Ferner wurde die Hypothese aufgestellt, dass diese Analgetika grösstenteils über eine Hemmung der Prostaglandinbildung[13] im zentralen Nervensystem wirken.

Nach oraler Einnahme wird Paracetamol schnell über den Dünndarm resorbiert und erreicht die maximale Plasmakonzentration nach etwa 30–60 min. Paracetamol wird hauptsächlich in der Leber enzymatisch durch Konjugation mit Glucuronsäure und Schwefelsäure biotransformiert.

Bei Dosierungen im therapeutischen Bereich ist Paracetamol in der Regel sehr gut verträglich. Bei einer Überdosierung kann es im Bereich der Leberzellen und den Nierentubuli zu lebensbedrohlichen Zellnekrosen kommen. Die hepatotoxische Wirkung steht im direkten Zusammenhang zur Plasmakonzentration.

Bei Erwachsenen kann nach oraler Aufnahme einer Einzeldosis von 10–15g und bei Kindern ab 150 mg/kg eine toxische Hepatitis mit fatalen Folgen entstehen[12, 14].

Paracetamol und Blutdruck

Infolge der negativen Effekte von COX-2-selektiven und nicht-selektiven NSARs auf das Herz-Kreislaufsystem wird in aktuellen Guidelines Paracetamol als sichere Alternative bei Patienten mit rheumatischen Schmerzen und einer gleichzeitigen kardiovaskulären Erkrankung empfohlen.[11]

Prospektive, kontrollierte Studien über die Sicherheit von Paracetamol sind selten und die Studienergebnisse kontrovers.[15]

In einer nicht randomisierten Studie, welche 1984 publiziert wurde, zeigte sich bei Patienten mit einer arteriellen Hypertonie nach Paracetamol Einnahme ein Blutdruckanstieg von durchschnittlich 4mmHg. Bei einer vergleichbaren Population kam es jedoch in zwei weiteren Studien unter gleicher medikamentöser Therapie zu keinen signifikanten Veränderungen der Blutdruckwerte.[16-18]

Es ist bemerkenswert, dass in diesen drei bereits genannten Studien nur Patienten mit einer arteriellen Hypertonie eingeschlossen wurden und Daten über den Effekt von Paracetamol auf Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit fehlen. Jedoch sieht die aktuelle Leitlinie auch bei letztgenanntem Patientenkontext zur Analgesie Paracetamol als erste Wahl vor.[11]

Im Jahre 2005 wurde in der Nurses`Health Study I und II das Risiko für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie bei Frauen untersucht, welche mit Paracetamol, Aspirin oder anderen NSARs behandelt wurden.[19]

Die Studienanalyse zeigte, dass das multivariat-adjustierte Risiko für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie bei Frauen, die Paracetamol in einer Dosierung von > 500mg/Tag einnahmen, doppelt so hoch war wie bei den Frauen, die kein Paracetamol erhielten.

Zwei Jahre später wurde in der Health Professionals Follow-up-Studie der Zusammenhang zwischen der Einnahme von Analgetika und dem Risiko für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie bei Männern erforscht.[20]

Zum Studienbeginn und in einer 2-Jahres-Follow-up-Visite wurden jeweils bei 16'031 männlichen Patienten, bei denen keine Diagnose einer arteriellen

Hypertonie vorlag, die Daten zur Medikamenteneinnahme in Bezug auf Paracetamol, NSAR und Aspirin erhoben. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die männlichen Personen, die Paracetamol sechs bis siebenmal pro Woche einnahmen, im Vergleich zu den Patienten, die kein Paracetamol einnahmen, ein erhöhtes relatives Risiko für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie aufwiesen.[20]

Nach diesen epidemiologischen Daten planten wir eine prospektive, randomisierte, placebo-kontrollierte, Studie, um den Effekt von Paracetamol auf den Blutdruck genau untersuchen zu können. [15]

Unser Ziel war es, den Effekt einer regelmässigen Einnahme von Paracetamol (3 mal pro Tag 1g für 2 Wochen) bzw. Placebo auf den Blutdruck mithilfe einer 24-Stunden Blutdruckmessung und den Effekt auf die Endothelfunktion, ein wichtiger Surrogatmarker für Atherosklerose näher zu beleuchten.

Insgesamt wurden 33 Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit, welche eine optimale Standard-Therapie erhielten und komplett schmerzfrei waren, in diese Studie mit cross-over Design eingeschlossen.

Und tatsächlich führte die regelmässige Einnahme von Paracetamol zu einer statistisch signifikanten Erhöhung des systolischen als auch des diastolischen Blutdruckes (Abb.1).[15] Das Ausmass der Erhöhung des Blutdruckes ist mit den Werten vergleichbar wie man sie bei nicht-steroidalen Antirheumatika wie Diclofenac oder Ibuprofen beobachten kann. [21]

Die Endothelfunktion sowie die Thrombozytenfunktion als auch die Parameter für oxidativen Stress blieben hingegen unverändert. [15]

Da Paracetamol weltweit häufig angewendet wird, scheint uns die hypertensive Wirkung des Medikamentes von hohem Interesse für die Allgemeinheit.

Ein Blutdruckanstieg um wenige mmHg stellt bereits ein erhöhtes Risiko für kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen dar. Der in unserer Studie beobachtete Blutdruckanstieg durch regelmässigen Konsum von Paracetamol kann bei Patienten mit einer bekannten kardio- oder zerebrovaskulären Erkrankung zu einem erhöhten Risiko für einen Myokardinfarkt und Schlaganfall führen.[15, 21]

Da der Wirkungsmechanismus von Paracetamol noch nicht gänzlich geklärt ist, ist auch der Zusammenhang noch nicht entschlüsselt, der für die Blutdruckerhöhung verantwortlich ist.

Ein möglicher Mechanismus für den Effekt von Paracetamol auf die Blutdruckwerte könnte die Hemmung der COX-2-Aktivität darstellen [13, 22, 23]. So konnte Hinz et al [13] beispielsweise in einer Studie den Beweis erbringen, dass bei gesunden Probanden die orale Einnahme von 1 g Paracetamol die COX-2-Aktivität in Monozyten um 80% reduzieren kann.

In Bezug auf die blutdrucksteigernde Wirkung von Paracetamol wird zum einen eine zentrale COX-3/COX-2-Hemmung [13] und zum anderen eine indirekte Aktivierung der Cannabinoid-Rezeptoren Typ I vermutet. [24]

Aktuell fehlen weitere klinische Studien, die das Ziel verfolgen, den Wirkmechanismus genauer zu hinterfragen, der für den Blutdruckanstieg verantwortlich sein könnte. Zur Klärung dieser Fragestellung sind weitere, insbesondere prospektive randomisierte Studien mit klinisch relevanten Endpunkten sinnvoll. Solange der Wirkmechanismus noch nicht im Detail geklärt ist, sollten Patienten, die unter einer chronischen analgetischen bzw. antiinflammatorischen Therapie stehen, vor Therapiebeginn einer gastrointestinalen und kardiovaskulären Abklärung unterzogen und im Verlauf engmaschig kontrolliert werden.

Key Messages

1. Langzeitige Einnahme von nicht-selektiven nicht-steroidalen Antirheumatika (NSARs) und Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Hemmer mit einem erhöhten Risiko für Myokardinfarkt und koronarer Herzkrankheit assoziiert ist.
2. Der chronische Konsum von NSARs, COX-2-Hemmer soll als mögliche Ursache für eine Therapie-resistente Hypertonie berücksichtigt werden.
3. Paracetamol führt zu einem Anstieg des Blutdrucks und als solche seinen chronischen Verwendung kann mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden sein.
4. Eine regelmässige Kontrolle des Blutdrucks sollte in jedem Patienten, die chronische Behandlung mit Medikamenten die Schmerz lindern und Entzündung hemmen durchgeführt werden.

Lernfragen

1) Ist die chronische Einnahme von Paracetamol mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden?

A Wie andere NSAR und COX-2 Hemmer ist auch Paracetamol mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko vergesellschaftet.

B Die regelmässige Einnahme von Paracetamol ist mit einer Erhöhung des Blutdrucks und der Inzidenz für Bluthochdruck verbunden. Es fehlen klinische Studien, die den Zusammenhang zwischen Paracetamol und dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen untersucht haben.

C Paracetamol ist kardiovaskulär absolut sicher.

2) Welche Mechanismen spielen eine Rolle in den Effekt von Paracetamol?

A Periphere Cyclooxygenase -Hemmung

B Zentrale Cyclooxygenase -Hemmung

C Zentrale Effekt auf Cannabinoid-Rezeptoren

Bibliographie

1. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *Jama*. 2001 Aug 22-29;286(8):954-9.
2. Hippisley-Cox J, Coupland C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *Bmj*. 2005 Jun 11;330(7504):1366.
3. Hippisley-Cox J, Coupland C. Effect of combinations of drugs on all cause mortality in patients with ischaemic heart disease: nested case-control analysis. *Bmj*. 2005 May 7;330(7499):1059-63.
4. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002 Dec 14;360(9349):1903-13.
5. He FJ, MacGregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet*. 2011 Jul 30;378(9789):380-2.
6. Czernichow S, Zanchetti A, Turnbull F, et al. The effects of blood pressure reduction and of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events according to baseline blood pressure: meta-analysis of randomized trials. *J Hypertens*. 2011 Jan;29(1):4-16.
7. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009 Apr;16(2):121-37.
8. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007 Jun;28(12):1462-536.
9. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1994 Aug 15;121(4):289-300.
10. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med*. 1993 Feb 22;153(4):477-84.
11. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, et al. Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update for Clinicians: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2007;115:1634-142.

12. Gleiter CH. [Paracetamol--the safe analgesic]. *Internist (Berl)*. 1997 Jul;38(7):707-711.
13. Hinz B, Cheremina O, Brune K. Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. *Faseb J*. 2008 Feb;22(2):383-90.
14. Chun LJ, Tong MJ, Busuttil RW, Hiatt JR. Acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure. *J Clin Gastroenterol*. 2009 Apr;43(4):342-9.
15. Sudano I, Flammer AJ, Periat D, et al. Acetaminophen increases blood pressure in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2010 Nov 2;122(18):1789-96.
16. Chalmers JP, West MJ, Wing LM, Bune AJ, Graham JR. Effects of indomethacin, sulindac, naproxen, aspirin, and paracetamol in treated hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens A*. 1984;6(6):1077-93.
17. Pavlicevic I, Kuzmanic M, Rumboldt M, Rumboldt Z. Interaction between antihypertensives and NSAIDs in primary care: a controlled trial. *Can J Clin Pharmacol*. 2008 Fall;15(3):e372-82.
18. Radack KL, Deck CC, Bloomfield SS. Ibuprofen interferes with the efficacy of antihypertensive drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ibuprofen compared with acetaminophen. *Ann Intern Med*. 1987 Nov;107(5):628-35.
19. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. *Hypertension*. 2005 Sep;46(3):500-7.
20. Forman JP, Rimm EB, Curhan GC. Frequency of analgesic use and risk of hypertension among men. *Arch Intern Med*. 2007 Feb 26;167(4):394-9.
21. White WB, Campbell P. Blood pressure destabilization on nonsteroidal antiinflammatory agents: acetaminophen exposed? *Circulation*. 2010 Nov 2;122(18):1779-81.
22. Graham GG, Scott KF. Mechanism of action of paracetamol. *Am J Ther*. 2005 Jan-Feb;12(1):46-55.
23. Mattammal MB, Zenser TV, Brown WW, Herman CA, Davis BB. Mechanism of inhibition of renal prostaglandin production by acetaminophen. *J Pharmacol Exp Ther*. 1979 Sep;210(3):405-9.
24. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, et al. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev*. 2006 Fall-Winter;12(3-4):250-75.

Abbildung

Abbildung 1 Unterschied beim 24 Stunden Blutdruck (Delta BD, mmHg) zwischen basaler und nach zweiwöchiger Therapie mit Paracetamol (1g×3/Tag) oder Placebo. *: $p < 0.05$ Paracetamol versus Placebo. Modifiziert von Sudano I et al.[15]